

Humo
Prof Pio Zoa'
Omaggio

Istituto dermo-sifilopatico della R. Università di Napoli
diretto dal senatore Prof. De Amicis.

B9-79

SUL TRAPIANTO DI NODULI LEPROSI

nella camera anteriore dell'occhio del coniglio.

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

DOTT. VINCENZO CHIRIVINO

Aiuto e libero docente



NAPOLI

PREM. STAB. TIP. FEDERICO SANGIOVANNI & FIGLIO

Vico Salata ai Ventaglieri, 37

1911

Istituto dermo-sifilopatico della R. Università di Napoli
diretto dal senatore Prof. De Amicis.

SUL TRAPIANTO DI NODULI LEPROSI

nella camera anteriore dell'occhio del coniglio.

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

DOTT. VINCENZO CHIRIVINO

Aiuto e libero docente



NAPOLI

PREM. STAB. TIP. FEDERICO SANGIOVANNI & FIGLIO
Vico Salata ai Ventaglieri, 37

1911



L'anno passato nel Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle è stato pubblicato un lavoro di Stanziale, che riferiva i primi risultati di alcune sue ricerche sulle *inoculazioni di materiale leproso nella camera anteriore dei conigli*. Dopo aver minutamente ricordato tutto quello che si era tentato precedentemente dai vari sperimentatori intorno alla trasmissibilità della lepra agli animali con esito da taluni ritenuto positivo, da molti altri invece infruttuoso e negativo, l' A. espone poi largamente i propri tentativi fatti con materiale morbosso rilevato da due infermi di lepra nodosa anestetica.

Le inoculazioni furono fatte in un certo numero di conigli nel tessuto sottocongiuntivale, o nella camera anteriore con iniezioni di materiale liquido ricco di sangue e di bacilli, aspirato mediante una ventosa dalla superficie di un leproma largamente scarificato, o pure di sospensione in soluzione fisiologica della parte centrale di noduli leprosi giovani, asportati poco prima, e triturrata finemente in mortaio sterile. Lo stesso materiale fu stropicciato in qualche coniglio sopra scarificazioni multiple praticate sulla cornea. L'esito di tutte queste varie inoculazioni fu costantemente negativo.

In altri conigli invece Stanziale ha tentato l'innesto introducendo nella camera anteriore uno o più frammenti di noduli leprosi di fresco escisi. Il risultato è stato molto diverso da quello dei primi esperimenti.

In uno solo dei conigli nel quale il brandellino di leproma innestato era molto piccolo, si vide il tessuto mano mano impicciolire, fino a essere assorbito e scomparire completamente nello spazio di un mese; in tutti gli altri però il trapianto fu fatto con frammenti di dimensioni maggiori, e i risultati ottenuti furono davvero importanti, poichè si ebbe lo sviluppo di focolai granulomatosi multipli sull'iride, non solo nel sito dell'innesto, ma anche nello spessore della cornea e nell'iride stessa in punti distanti dal pezzo trapiantato, focolai dovuti alla presenza di gran numero di bacilli leprosi, che l' A. ritiene moltiplicati in sito.

Stanziale dice pure che la Wassermann in questi conigli, praticata 50 giorni dopo l'innesto è stata costantemente positiva.

Gli esperimenti sono stati ulteriormente proseguiti in altri conigli, seguendo la stessa tecnica, e i risultati sono stati identici e in qualcuno anche superiori a quelli or ora indicati (1).

Più recentemente il Serra a Cagliari nella Clinica del Colombini, partendo dalla coltura di un germe isolato da lepromi umani, e che egli ha identificato col bacillo di Hansen (2), afferma di aver ottenuto anche nel coniglio, iniettando nella camera anteriore materiale di coltura stemperato in soluzione fisiologica, la produzione di noduli granulomatosi specifici con i caratteri istologici del nodulo leproso, e con la presenza dello stesso germe nel tessuto neoformato, in quantità e con caratteri tali da non poter mettere in dubbio che si tratti di bacilli viventi (3).

La importanza di questi studi, che riprendono una quistione molto discussa ancora, poichè in parentesi per quanto le ricerche siano state dai vari autori condotte con tutto il rigore scientifico possibile, pochi tuttavia sono veramente convinti della trasmis-

(1) STANZIALE. — Ulteriori ricerche sulle inoculazioni di materiale leproso nella camera anteriore dell'occhio nei conigli. Atti della R. Accademia medico-chirurgica di Napoli. N. 1, 1911.

(2) SERRA. — Contributo allo studio del bacillo di Hansen. Giorn. it. delle mal. veneree e della pelle 1910, fasc. II pag. 312,

(3) SERRA. — Inoculation de culture du bacille de Hansen dans l'oeil du lapin. Lepra. Bibliotheca internationalis Band XII. Heft I. 1911.

sibilità della lepra agli animali, ha spinto anche me a riprodurre gli stessi esperimenti, per seguirne più da vicino i risultati.

Io già attendevo a ricerche dello stesso genere, poichè da qualche tempo tentavo infettare il coniglio iniettando direttamente nel cuore, a diverse riprese, 5-10 cc. per volta di emulsione omogenea di tubercoli leprosi giovani in acqua salata sterile, emulsione ricchissima di bacilli. Gli stessi tentativi ho ripetuto in una scimmia con iniezioni nelle vene. Gli animali sopravvivono ancora, e nessun risultato apprezzabile si è fin ora ottenuto. Anche la prova della deviazione del complemento, fatta più volte a intervalli, è stata sempre negativa.

Lasciando però da parte questi esperimenti, che dovranno essere ripresi e ripetuti a suo tempo, ho voluto tentare anche l'innesto di tessuto leproso nella camera anteriore dei conigli.

Il materiale infettante è stato ricavato da un'unica inferma ricoverata nella Clinica per lepra nodosa anestesica.

Era una donna di 24 anni, nubile da Montecorvino, condotta nell'America del Sud dalla famiglia all'età di 5 anni, dove stettero nelle vicinanze di Buenos-Ayres per 6 anni circa. Rimpatriati si stabilirono a Gifune Vallepiana in provincia di Salerno.

Quivi, dopo 5 anni che le pareva di stare completamente bene, cominciarono le prime manifestazioni cutanee, di cui naturalmente non fu intraveduta la vera natura dai medici locali, e fu curata per un certo tempo come nefritica per la tumefazione con pigmentazione, che si era manifestata al volto e alle estremità.

Tre anni fa cominciarono i primi rilievi nodulari, che poi ingrandirono, moltiplicandosi e confluendo specialmente alla faccia e sugli arti superiori. Nel marzo ultimo decise finalmente di farsi visitare dal Professore De Amicis e fu ricevuta in Clinica.

Non descriverò minutamente le lesioni che l'inferma presentava, poichè sono quelle dei casi tipici di lepra tubercolare. Il volto era caratteristico con i grossi noduli di colore rossastro, asseriati sulle regioni sopraciliari, alle guance, al mento, con i solchi profondi e con le infiltrazioni diffuse sui padiglioni delle orecchie, la perdita delle sopracciglia e delle ciglia. Infiltrati estesi, quasi uniformi si vedevano sul dorso delle mani, sulle dita, all'estremo inferiore degli avambracci, ma più

in alto vi erano tubercoli grossi, rotondeggianti e rilevati come quelli del volto.

Alle gambe si notava invece un'infiltrazione cutanea diffusa, e alla pianta del piede destro un'ulcerazione ovalare torpida, a margini netti, rilevati sul fondo, della grandezza quasi di uno scudo d'argento.

Sulla mucosa orale, al palato molle, sull'ugola si osservavano infiltrati estesi per aggruppamento di tanti piccoli noduli, di aspetto vegetante con qualche ulcerazione. Vi erano lesioni anche al laringe e nella cavità nasale.

Quasi del tutto abolite nelle zone di cute affetta la sensibilità termica e dolorifica, un poco più conservata quella tattile.

*
* *

La tecnica che ho usato per gl'innesti è quella solita, molto semplice, che non mi ha dato mai alcun inconveniente, nè può darne se tutto è asettico, e la manovra viene eseguita con una certa delicatezza senza maltrattare l'iride.

Fatta sulla cornea, o dal lato temporale o sul segmento superiore periferico un'incisione di ampiezza tale che permetteva il passaggio del pezzettino di tessuto, e fuoriuscito l'umore acqueo, ho introdotto nella camera anteriore con le punte sottili di una pinza il brandellino d'innesto, e l'ho spinto lontano dall'incisione corneale.

I pezzettini trapiantati erano tolti da un tubercolo cutaneo largamente e profondamente esciso poco prima. Ho preferito innestare segmenti del tessuto con tutto il rivestimento epidermico, perchè presentavano così una maggiore solidità, non si spappolavano nelle varie manipolazioni, e quindi era più facile introdurli rapidamente, senza sciuparli troppo e senza maltrattamento dei lembi della ferita corneale. Ogni frammento inoculato era spesso 2-3 mm. lungo 6-7 mm., e comprendeva tutto lo spessore del leproma.

Un'ansa di quel succo che restava nella capsula, dopo tutto lo spezzettamento del nodulo, strisciata sopra un vetrino, e colorata con lo Ziehl, mi ha dato sempre un preparato enormemente ricco di bacilli leprosi nei loro ammassi caratteristici.

I resti dei lepromi dopo i trapianti, sminuzzati e trituriati finissimamente in un mortaio sterile con aggiunta di alcool a 60° sono stati agitati per 24 ore, poi centrifugati. Il liquido limpido, che dava una sensibile opalescenza se si mescolava anche in poche gocce a una piccola quantità di soluzione fisiologica, mi è servito come antigene leproso nella prova di fissazione del complemento, tenendolo custodito in ghiacciaia.

Prima di adoperarlo però ne ho saggiato sempre il titolo, diluendo in 6 tubi con quantità proporzionate di siero fisiologico sterile dosi di antigene progressive (0,05 - 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5) con l'aggiunta per ciascun tubo di 0,1 di siero fresco di cavia diluito con la metà di acqua fisiologica (8,5 ‰), e tenendo i tubi al termostato a 38° per mezz'ora. Dopo di che ho completato il sistema emolitico, aggiungendovi 0,1 di diluizione di siero di coniglio antibue inattivato e precedentemente titolato e 1 cc. di globuli rossi di bue lavati e sospesi in acqua fisiologica nella proporzione di 5 ‰. Ogni tubo conteneva così una quantità di 2 cc. di liquido eguale in tutti. Dopo un'altra mezz'ora di soggiorno nella stufa a 38°, si leggevano i risultati per osservare in quale dei tubi l'emolisi era completa. In tutti i saggi che ho fatto l'attività dell'antigene da me preparato, fino alla dose di 0,1 non impediva l'emolisi completa.

Con quest'antigene ho fatto la prova della fissazione del complemento nell'ammalata di cui mi son servito per gl'innesti, ripetendola contemporaneamente con l'estratto di fegato ereditario che adopero ogni giorno in Clinica per la reazione del Wassermann. Come controllo, oltre quelli soliti, ho sperimentato nel medesimo tempo con gli stessi due antigeni la reazione in quattro altri tubi sopra siero di individuo sifilitico con manifestazioni secondarie, e siero di soggetto clinicamente sano.

Il risultato non poteva essere più netto e deciso. Il siero dell'ammalata diede con antigene leproso arresto totale dell'emolisi, che fu completa invece con estratto di fegato luetico; in modo tutt'affatto opposto si comportò il siero dell'infermo di sifilide, quello sano diede emolisi in tutti e due i tubi.

Con un altro ammalato di lepra anestesica della Clinica privata del Prof. De Amicis, usando lo stesso antigene leproso, ebbi esito del tutto simigliante.

ESPERIMENTI

Il 1.^o innesto fu praticato il giorno 8 aprile di quest'anno, nell'occhio destro di un coniglio, con un frammento di tubercolo esciso dallo avambraccio sinistro dell'inferma di lepra.

Per pochi giorni consecutivi si notò una intensa reazione infiammatoria, più accentuata nella zona corrispondente alla ferita corneale. Il pezzo innestato era nel quadrante superiore esterno, e in giù lo circondava come un alone di essudato grigiastro, che velava per piccola parte anche la pupilla.

22 aprile. — Il frammento è ingrossato, di un colore gialletto che serve di fondo, sul quale si disegnano finissimi vasellini tortuosi, che in qualche punto si riuniscono in un reticolo così fitto da dare a quella piccola zona di tessuto un colore rosso-vivo. Diminuita moltissimo l'ipereimia reattiva sulla sclera e sulla congiuntiva oculare.

Persiste quell'opacità circostante al pezzo incluso poichè l'essudato non è ancora riassorbito.

2 maggio. — I fenomeni di reazione locale sono quasi del tutto scomparsi. Non si osserva che un gruppo di vasellini dilatati, che partono dal limbus nel sito del trapianto, e si disperdono in alto. Nessun essudato visibile. Cornea integra e trasparente.

6 giugno. — Si nota ancora un ingrossamento del tessuto innestato, il quale ha raggiunto quasi le dimensioni del doppio di quello che era, con superficie anteriormente convessa, su cui decorrono i piccoli vasi di nuova formazione. Per un'estesa zona circostante si è determinato un intorbidamento corneale con un colorito grigio bluastro molto intenso (vedi Tavola, figura I).

14 giugno. — Vi è una sensibile diminuzione di volume del nodulo, e pare che cominci una certa rarefazione del tessuto. L'intorbidamento corneale è molto diminuito. Si estraggono con siringa sterile circa 3 cc. di sangue dalla vena marginale dell'orecchio sinistro per la sieroreazione.

La prova di fissazione del complemento con antigene leproso e con antigene sifilitico, dopo 67 giorni dall'innesto, ha dato risultato completamente negativo.

28 giugno.—Il nodulo trapiantato, che mostrava 15 giorni fa una fase di impicciolimento e quasi di rarefazione, comincia invece ora nuovamente ad aumentare di volume, massimamente in alto e verso l'esterno in prossimità del limbus, dove la cornea appare gibbosa. Aumentata la vascolarizzazione del nodulo e l'iperemia congiuntivale.

5 luglio.—Continua il rapido progresso. Il tessuto neoformato non solo aderisce evidentemente alla faccia posteriore della cornea, ma l'ha invaso in quella data zona. La cornea difatti, ha un colorito grigio con riflessi bluastri, e in alto presenta già due piccole ulcere dalle quali fa ernia il tessuto sottostante come due noduletti grigiastri quanto una testa di spillo. Reazione congiuntivale intensa.

8 luglio.—Le due ulcerette si sono fuse. Il tessuto d'innesto notevolmente ingrandito, in quella parte che è racchiusa nella camera anteriore, e che evidentemente fa corpo, indietro con l'iride, in avanti con la cornea, è del solito colorito giallo-roseo con arborescenze vasali finissime; per l'altra parte è fuoriuscito dall'ulcera corneale, in corrispondenza della quale appare come strozzato, ed è della grandezza di un grosso pisello, di colore grigio, di aspetto molliccio, e pare che si disgreghi facilmente e sanguina con i movimenti delle palpebre. Vi è esudato grigiastro nella camera anteriore. Forte iniezione di tutto il bulbo oculare.

Si estrae nuovamente sangue dalla vena marginale dell'orecchio per la sieroreazione.

La prova della fissazione del complemento, ripetuta come la prima, dopo 3 mesi dall'innesto, ha dato ancora risultato completamente negativo.

Escido con un colpo di forbici il tessuto fuoriuscito dall'ulcera corneale, che si spappola facilmente in un vetrino d'orologio aggiungendovi anche qualche goccia di soluzione fisiologica, e ne faccio preparati con lo Ziehl, che riescono però negativi per il bacillo di Hansen.

Enucleo l'occhio, che viene fissato in sublimato. Il coniglio è ancora in condizioni generali ottime. L'occhio sinistro è sano.

Reperto istologico.—Nella osservazione d'insieme dei preparati si vede una massa nodulare notevolmente sviluppata, che parte dallo strato profondo pigmentato dell'iride, e si spinge in avanti nella camera anteriore fino a raggiungere la cornea e ad invaderla in parte. La cornea stessa è enormemente ingrandita nel suo spessore, e questo ispessimento è più

accentuato e visibile nelle parti laterali che circondano la neoformazione medesima. Negli spazii che restano lateralmente nella camera anteriore, si vede un fine reticolo di fibrina con pochi leucociti (fig. I).

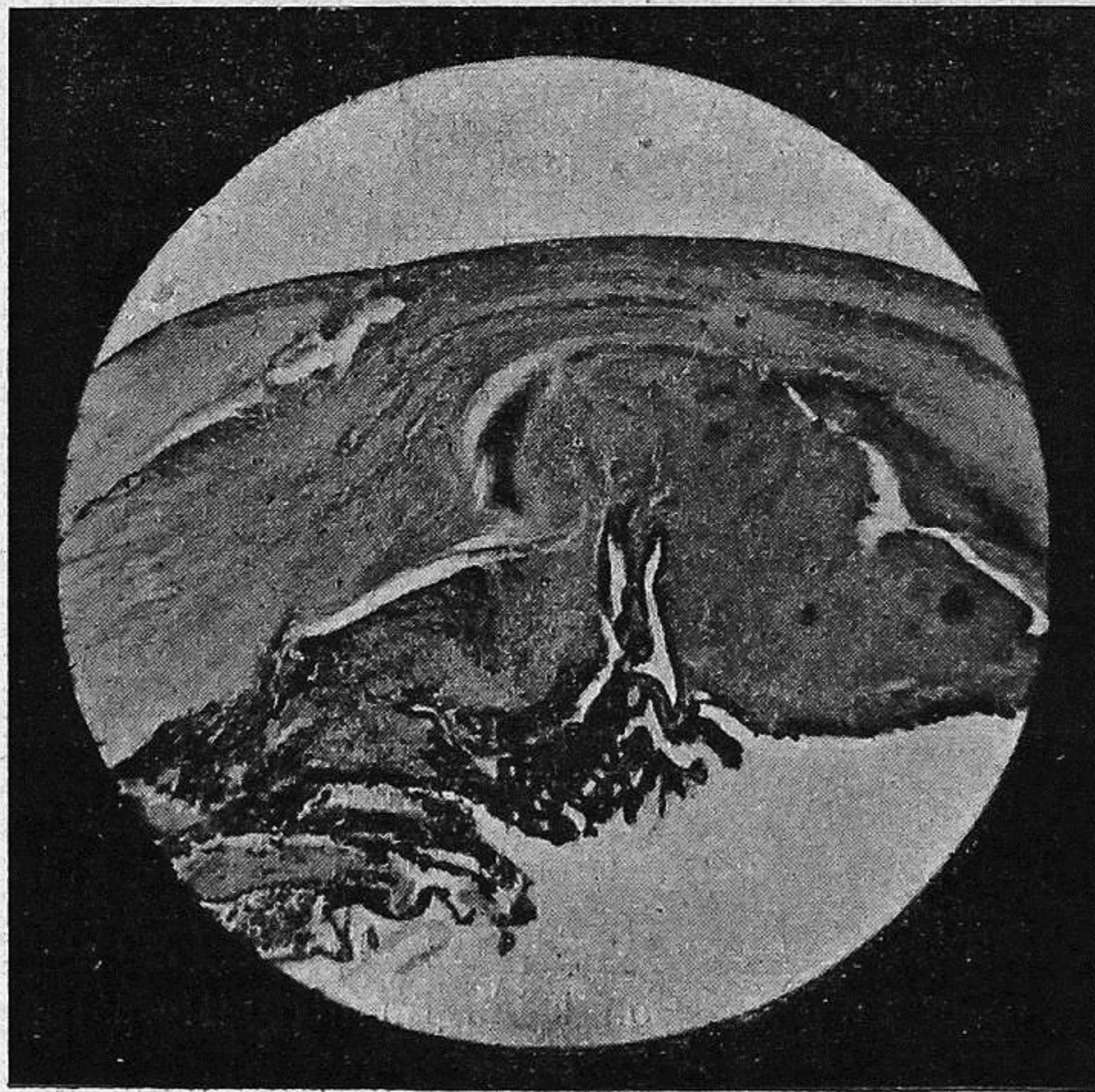


FIG. I da una microfotografia. — 1.^o coniglio (1.^a serie). — Veduta d'insieme della neoformazione granulomatosa, che invade i residui del tessuto innestato, partendo dall'iride, e occupa trasversalmente tutta l'ampiezza della camera anteriore. Cornea notevolmente ispessita e infiltrata di elementi cellulari. Zeiss obb. A₂, oc. 3. Colorazione con emallume e acido picrico.

La massa nodulare ha un aspetto quasi uniforme, poichè risulta composta di una diffusa e fitta infiltrazione di elementi cellulari piccoli, con nucleo rotondo intensamente colorato, fra i quali si vedono numerosissimi altri elementi, grossi, con protoplasma finemente granuloso, con nucleo eccentrico debolmente colorato, del tipo delle cellule epitelioidi. Questi elementi d'infiltrazione non mostrano però una disposizione particolare degna di nota, ma sono contigui e stretti fra loro in maniera che restano piccolissimi interstizi, e solo quà e là si aggruppano in mucchi più serrati e più fitti. In mezzo ai detti elementi cellulari si osservano vasi neoformati in discreto numero, intorno ai quali l'infiltrazione parvicellulare pare anche più intensa. Vi sono inoltre, specialmente verso

la parte anteriore della neoformazione granulomatosa, là dove essa piglia contatto con la superficie posteriore della cornea, parecchie isole

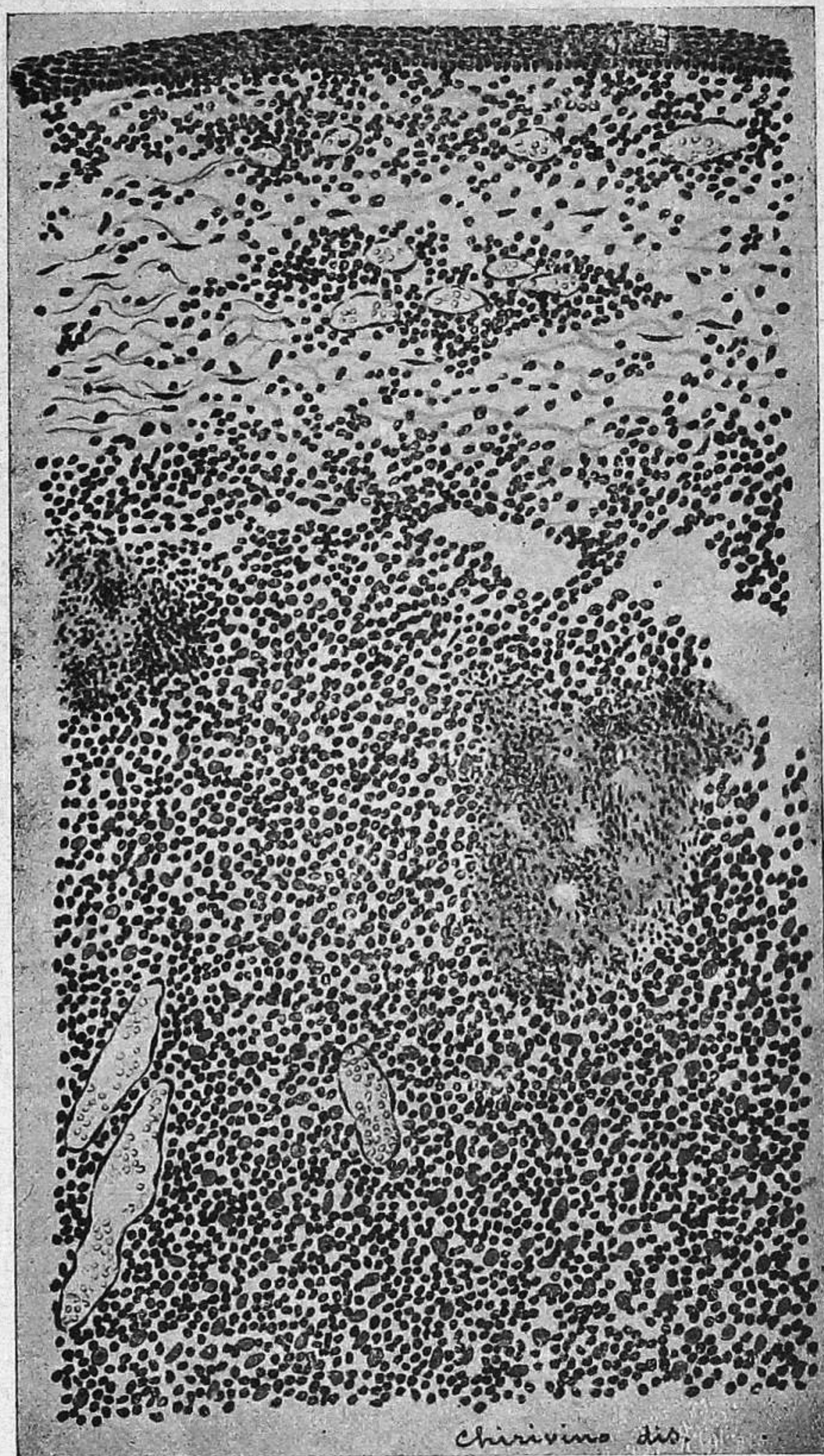


FIG. II. — Particolari istologici di un punto della sezione precedente. Infiltrazione parvicellulare che forma la massa del granuloma con alcuni vasi sanguigni, e due isole di tessuto necrotico con detriti nucleari. Invasione della superficie posteriore della cornea. Vasi neoformati nel tessuto corneale, con infiltrazione diffusa notevole. Zeiss obb. C. oc. 3.

informi, più o meno estese di tessuto necrotico, infarcite di detriti nucleari, invase dalla circostante infiltrazione cellulare.

Non vi sono cellule giganti. Nelle sezioni colorate col metodo Unna. Pappenheim non son riuscito a vedere in alcun punto cellule plasmatiche tipiche.

L'iride è largamente occupata dalla invasione cellulare fino allo strato pigmentato posteriore, e mostra i vasi enormemente dilatati e ripieni di sangue.

Maggiori alterazioni si riscontrano nella cornea. L'ispessimento in alcuni tratti è accentuatissimo, ed è infatti la cornea ingrossata, edematosa, e tutta percorsa da vasi sanguigni di neoformazione dalle parti più profonde fin quasi sotto lo strato epiteliale anteriore, il quale è ben conservato tranne nel sito dove corrisponde l'ulcera. Intorno ai vasi si vedono cumuli di elementi migrati, e per il resto l'infiltrazione parvicellulare è molto copiosa, in alcuni punti disseminata, in altri disposta a grossi mucchi e a larghe zone, ovvero allineata come a rosario lungo le lacune corneali, e negli strati più profondi, mentre è scomparsa ogni traccia della Descemet, si va quasi a confondere con l'infiltrazione che forma la massa granulomatosa principale, che è nella camera anteriore (vedi fig. II).

Nei preparati colorati con lo Ziehl-Neelsen si riscontrano numerosissimi bacilli leprosi, la minor parte isolati, gli altri riuniti in fasci caratteristici e in grossi ammassi, sparpagliati nel nodulo e alla periferia e disseminati anche nell'iride.

In nessuna delle sezioni ho potuto rintracciare bacilli nella spessezza della cornea, neanche nei punti di maggiore infiltrazione.

*
* *

Il 7 maggio con frammenti di un altro grosso tubercolo tolto dall'avambraccio destro, ho fatto innesti in ambo gli occhi contemporaneamente a 4 conigli. Per brevità riassumo soltanto i risultati fin ora ottenuti in ciascuno di essi.

1.° *Coniglio*.—O. S.—La prima fase dopo l'innesto è, come in quello precedente, una infiammazione reattiva con un certo ingrossamento del pezzo trapiantato, che trovasi nel segmento superiore esterno della camera anteriore, circondato da un lieve essudato circoscritto in quella zona. Iperemia congiuntivale piuttosto accentuata.

Questi fenomeni reattivi dopo una settimana o poco più sono molto

diminuiti, e il frammento pare ridotto di volume e di colorito gialletto molto pallido. Persiste così in uno stato press'a poco stazionario fino al 22 maggio, quando comincia di nuovo un ingrossamento del tessuto innestato e una vascolarizzazione, che gli dà un colore roseo con arbore-scenze vasali finissime alla superficie. Nello stesso tempo si nota una reazione infiammatoria dell'iride, più viva nelle parti circostanti al nodulo, il quale poi nei giorni consecutivi mostra verso la parte inferiore come un prolungamento di tessuto neoformato a guisa di propaggine, che va a occupare il segmento esterno del foro pupillare.

In questo mentre appare già una zona d'intorbidamento corneale circoscritto sul nodulo, l'irite aumenta, e così di giorno in giorno i fenomeni progrediscono, finchè si determina una notevole ectasia corneale, e un leucoma aderente dell'iride. La cornea presenta in quel sito un aspetto quasi gelatinoso, il forame pupillare deformato mostra lungo i margini una serie di piccoli punti gialletti, contigui uno all'altro, e gli stessi noduletti miliari si vedono disseminati sulla superficie dell'iride (vedi tavola, fig. II).

O. D. Il frammento di leproma era capitato nel segmento superiore esterno della camera anteriore, ed era diretto verticalmente in maniera che con l'estremo inferiore copriva la parte alta del foro pupillare.

Dopo l'innesto i soliti fatti reattivi, che non sono però molto intensi. Dopo 15 giorni appena già comincia la vascolarizzazione del tessuto, che presenta alla superficie un'arborescenza vasale elegantissima.

Ai 19 giugno, quasi un mese e mezzo dopo il trapianto, il frammento di tessuto, ingrossato molto più del doppio in tutti i sensi, mostra verso il lato interno, in sopra e in sotto, due propaggini neoformate, che nascondono quasi totalmente il foro pupillare. Questa neoformazione aumenta progressivamente fino a occupare quasi tutto il segmento laterale esterno della camera anteriore, meno la parte più bassa. Un essudato grigiastro lo circonda, l'iride è infiammata, e specialmente nell'orlo inferiore ha assunto un colore rosso vivo molto intenso. Nello stesso tempo vi è impegno corneale, e ai 20 luglio (74 giorni dopo l'innesto) è già formato uno stafiloma, e le condizioni dell'occhio sono quelle che si vedono nella figura qui annessa (vedi tavola fig. III).

Ai 19 settembre le condizioni sono alquanto modificate. Si nota una piccola fistola corneale in alto.

La cornea è impegnata in tutta la porzione superiore e esterna, e vi è una perdita di sostanza corneale con prollasso dell'iride sul limbus. Il

tessuto granulomatoso neoformato fa corpo con la cornea. Essudato grigiastro nella camera anteriore.

La reazione di fissazione del complemento è stata fatta ai 25 luglio (79 giorni dopo l'innesto) e ai 26 settembre, e l'esito è stato tutte e due le volte completamente negativo.

Il coniglio è ancora in osservazione.

2.^o *Coniglio*.—O. D.—Il segmento di leproma innestato misurava 8 mm. di lunghezza. Da principio i soliti fenomeni infiammatorii, poi riduzione graduale di volume molto notevole dell'innesto, finchè verso la fine di giugno (quasi 2 mesi dopo il trapianto) esso era ridotto nelle proporzioni di un granello d'orzo. Si nota cataratta probabilmente traumatica.

Ai primi giorni di luglio comincia l'accrescimento del tessuto con un noduletto di nuova formazione all'estremo superiore del pezzo primitivo di aspetto rotondeggiante, di colore roseo, laddove il resto è bianco-gialletto, e della grandezza di una grossa testa di spillo. Mano mano e con rapidità, mentre aumenta la vascolarizzazione, tutto il nodulo cresce di volume fino a occupare quasi completamente il segmento laterale esterno della camera anteriore, nascondendo anche in parte il foro pupillare. Comincia indietro la compartecipazione dell'iride, e in avanti l'impegno corneale. Ai 3 di agosto l'iride era di color rosso vivo, e cosparso alla superficie di nodicini miliari di colore gialletto.

Sulla cornea si notava una piccola ulcerazione, 15 giorni dopo l'ulcera era più larga e più profonda, si era determinata perforazione, e il nodulo fuoriuscito per metà dalla breccia corneale. Per le aderenze dell'iride il forame pupillare appariva come stirato verso l'esterno e di forma irregolarmente ellittica nel senso trasversale.

Gradatamente il nodulo si è andato in parte eliminando attraverso l'ulcera corneale.

O. S. Fenomeni press'a poco identici a quelli di destra, lo stesso ingrossamento del tessuto d'innesto, dopo la prima fase di riduzione, l'ulcerazione e la perforazione della cornea, e l'eliminazione graduale di esso attraverso la breccia corneale, nella quale si era stabilito anche un piccolo prolasso dell'iride. Nel segmento irideo inferiore poi si notava un piccolo nodulo, della grandezza di un granellino di miglio, di colore giallo roseo, rotondeggiante e alquanto rilevato. Questo noduletto era stato osservato ai 18 di agosto, e un mese dopo era appena un poco aumentato nelle sue dimensioni.

La prova di fissazione del complemento eseguita il 19 settembre (135 giorni dopo l'innesto) ha dato risultato negativo.

3.^o *Coniglio*, inoculato in ambo gli occhi.

O. D. Si sono ripetute in questo occhio le stesse alterazioni osservate nel coniglio precedente con la identica successione di fenomeni, cheratite intensa, rammollimento circoscritto e ulcerazione corneale con perforazione, parziale fuoriuscita del frammento innestato, iridite, presenza di essudato grigiastro nella camera anteriore. Queste alterazioni si sono svolte gradatamente dopo quasi un mese e mezzo dal trapianto, allorchè il frammento di leproma avea già subito la prima fase di impiccioimento, e poi quella di maggiore sviluppo successivo. Continua intanto a stare in osservazione.

O. S. I primi fatti reattivi furono relativamente molto intensi. Il nodulo innestato ingrossò da principio in maniera da avere una altezza di oltre 8 mm. e occupava quasi tutto il settore temporale della camera anteriore, invadendo internamente anche una parte del forame pupillare. Poi sopravvenne, come al solito, la graduale diminuzione di volume di esso parallelamente alla risoluzione dei fenomeni infiammatori causati dall'atto operativo e dal corpo estraneo. Questa fase regressiva dell'innesto durò poco, perchè di nuovo il nodulo ebbe un accrescimento sensibile, prese una forma globosa, e dalla tinta giallo-pallida che avea acquistato, divenne roseo e visibilmente vascolarizzato, mentre si manifestava iridite e intorbidamento corneale.

Per studiare quali modificazioni si erano indotte in questo periodo nel frammento di leproma innestato, e quali alterazioni cominciavano a svolgersi nelle membrane dell'occhio, il 12 giugno (36 giorni dopo il trapianto) enucleai il bulbo, e lo fissai in sublimato.

Esame istologico.—Nelle sezioni praticate secondo un piano verticale interessante tutta la spessorezza del bulbo compreso il nodulo, si vedeva innanzi tutto che la camera anteriore era quasi completamente occupata da una massa di tessuto con limiti netti, di forma press'a poco circolare nei tagli, che avea aderenza intima, profonda con tutta l'iride, e si sporgeva in avanti fino alla cornea, toccandone per lungo tratto la superficie posteriore.

L'iride in tutta la sua spessorezza, là dove corrisponde la massa nodulare è invasa letteralmente da una infiltrazione parvicellulare fittissima,

che la gremisce fino allo strato pigmentato posteriore, interrotta solo dai numerosi vasi sanguigni, che sono fortemente dilatati. Questa infiltrazione in avanti aggredisce il tessuto trapiantato, e vi fa invasione in maniera che il limite posteriore di esso non è più riconoscibile, e pare che si sia stabilita quasi una unione intima col tessuto irideo (vedi figura III).

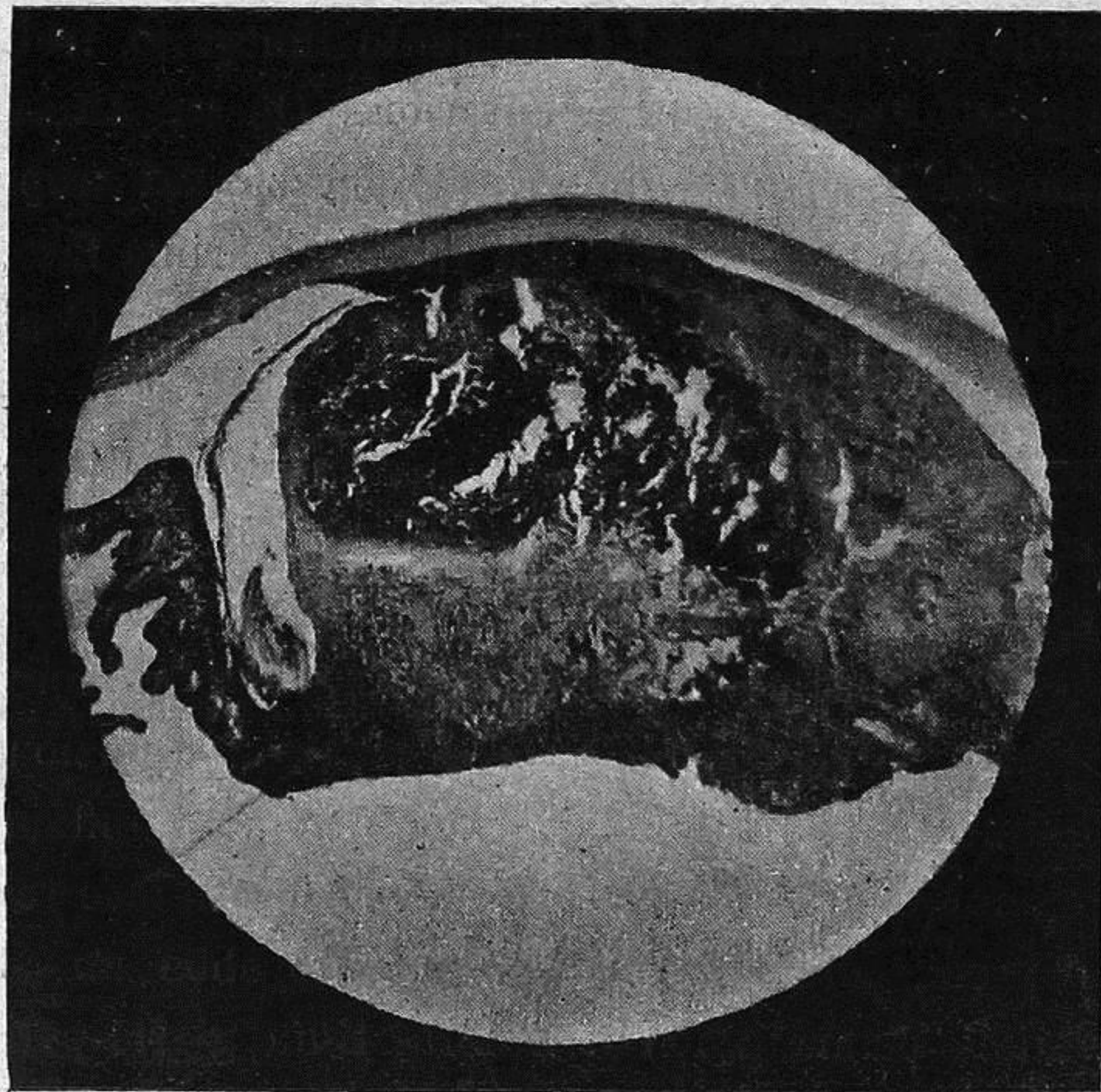


FIG. III da una microfotografia. — 3.^o coniglio (2.^a serie) O. S. — Nodulo ancora in parte conservato. Invasione del granuloma. Colorazione con la parafuxina Weigert e differenziamento con litio carminio e acido picrico. Zeiss obb. C. oc. 3.

Nel nodulo poi si riconosce con facilità istologicamente il primitivo tessuto cutaneo innestato, il quale non è ancora del tutto disgregato, tranne l'epidermide di cui non esiste più traccia, e solo in parte è stato colpito dal disfacimento necrotico.

Vi si vedono difatti delle isole e dei brevi tratti, specialmente verso i bordi e la parte inferiore, in cui sono ancora chiaramente riconoscibili i fasci connettivali del derma, e soprattutto le fibre elastiche, che si riesce a mettere nettamente in evidenza con la parafuxina Weigert nella loro integrità e nelle loro arborescenze, non a frammenti soltanto.

Nel centro invece e anteriormente si notano blocchi informi di tessuto caduto in sfacelo, con detriti nucleari ammassati in mucchi irregolari e tutto circondato e invaso da un infiltrato di piccoli elementi cellulari rotondi con nucleo fortemente colorato, misti a numerosissime cellule epitelioidi, i quali elementi serpeggiano e invadono i residui del nodulo, ammassandosi più fitti verso la parte anteriore, dove il nodulo piglia contatto con la superficie posteriore della cornea.

Non si vedono plasmazellen, nè cellule giganti. Specialmente verso la periferia del nodulo si osservano piccoli vasi formati dal solo endotelio e circondati dalle cellule d'infiltrazione, che quivi sono più numerose.

La cornea nella zona che ricopre il nodulo è aumentata di spessore e edematosa. L'epitelio anteriore è anch'esso più alto, e più larghi gli spazi intercellulari, e i nuclei delle cellule epiteliali si colorano assai pallidamente con i colori nucleari. La Descemet non si riconosce più dove il nodulo poggia contro il tessuto corneale.

Si vedono inoltre numerosi piccoli vasi neoformati, specialmente in avanti in prossimità dell'epitelio anteriore, con infiltrazione parvicellulare perivasale e sparpagliata tra le lamelle corneali. Dette alterazioni vanno gradatamente e progressivamente diminuendo nelle parti laterali fino a rintracciare il tessuto quasi normale.

Nelle sezioni colorate con lo Ziehl-Neelsen si vedono bacilli leprosi in quantità veramente enorme, cellule infarcite di bacilli, mucchi bacillari in numero straordinario nella spessore del nodulo, e massimamente in avanti, nella zona periferica, dove esso va in contatto con la cornea, dove gli ammassi parassitari paiono quasi allineati. Gruppi di bacilli si notano anche nella spessore dell'iride fino negli strati più profondi, sempre più circoscritti nell'area dove il nodulo è impiantato. Non mi è riuscito di vedere alcuna forma bacillare tra le lamelle corneali.

I bacilli sono caratteristici, si colorano vivamente con la fucsina fenica, e resistono all'azione dell'acido nitrico.

4. *Coniglio*, inoculato in ambo gli occhi.

Il risultato in questo coniglio è stato molto diverso da quello dei precedenti, per quanto le prime fasi delle alterazioni sopravvenute dopo lo innesto siano state del tutto simiglianti a quelle osservate negli altri.

Si è vista difatti tanto a destra che a sinistra, sedati i primi sintomi infiammatori reattivi, la graduale riduzione del frammento inoculato a

cui è sopraggiunta poi una certa fase di accrescimento con vascolarizzazione, e relativo impegno dell'iride. A sinistra anzi il nodulo cominciava a mostrare verso la parte interna due piccoli rilievi, come due bottoni neoformati, sporgenti lateralmente verso il foro pupillare. Vi fu pure cheratite circoscritta in quella piccola zona di contatto con i frammenti innestati.

Piano piano però l'iridite andò migliorando fino a risolvere, e i noduli presentarono nuovamente una fase involutiva, perdettero il colorito roseo marcato, la vascolarizzazione si attenuò fino a non essere più visibile, divennero biancastri con una tinta lievemente gialletta, e si ridussero così fattamente di volume che ai 14 settembre (130 giorni dopo il trapianto) avevano ciascuno le dimensioni di una piccola testa di spillo, e pareano incastrati in un angolo irideo in prossimità del margine corneale, dove si era formato un piccolo leucoma circoscritto.

*
* *

3.^a SERIE DI INNESTI.

Il 25 maggio con frammenti di un tubercolo esciso immediatamente prima dalla parte alta dell'avambraccio sinistro della stessa inferma, ho fatto innesti all'occhio di altri due conigli.

1° *Coniglio*. — In questo animale ho voluto tentare il trapianto di pezzi di tessuto nella camera posteriore. L'atto operativo non diede alcun incidente spiacevole, i risultati sono stati non meno importanti degli altri, e formeranno oggetto di un altro mio lavoro.

2° *Coniglio*. — Innesto di grossi pezzi di leproma nella camera anteriore, tanto a destra che a sinistra.

Rinunzio ad accennare e tanto meno a descrivere ancora una volta tutte le alterazioni nelle loro varie fasi consecutive al trapianto, sia quelle che riguardano il tessuto innestato, come quelle che si produssero in primo tempo nelle membrane dell'occhio, poichè esse sono perfettamente identiche, meno poca diversità di grado, alle lesioni notate precedentemente negli altri conigli, e così sia detto anche per gli esperimenti ulteriori.

Il risultato ottenuto in questo coniglio fino al 19 settembre era questo:

O. D. Considerevole aumento del pezzo innestato, il quale occupa quasi tutta la metà superiore della camera anteriore, cheratite in alto con ulcerazione corneale, e fuoriuscita di un piccolo segmento del tessuto. Iridite molto accentuata, e aumento notevole di tensione del bulbo.

O. S. L'aumento di volume del pezzo è stato anche maggiore di quello osservato nell'altro occhio, iridite intensa con cheratite, stafiloma totale della cornea con perforazione.

Il coniglio è ancora in osservazione.

La prova della fissazione del complemento praticata il 26 settembre (124 giorni dopo il trapianto) ha dato risultato negativo.

4.° SERIE D'INNESTI.

Non faccia meraviglia che da un'unica inferma ho potuto prelevare così abbondante materiale da fare ripetute e larghe escissioni di tessuto cutaneo a breve distanza l'una dall'altra:

Oltre la poca dolorabilità locale, che rendeva più facile la biopsia, la rapida riparazione della breccia praticata sulla cute con una cicatrice piana, soddisfacente, dava all'inferma l'illusione di poter guarire a questo modo della sua infermità, ed ella stessa quindi reclamava l'escissione come un intervento chirurgico necessario per la sua malattia.

È così che ho potuto fare il 31 maggio, per suo stesso invito, l'asportazione di un lungo e grosso segmento di cute notevolmente infiltrato dalla guancia destra, in prossimità del solco naso labiale, e che comprendeva due tubercoli quasi simili, situati uno vicino l'altro, in linea verticale, floridi, rotondeggianti, molto rilevati e delle dimensioni di un grosso cece ciascuno. La ferita fu suturata, e guarì di prima intenzione.

Un preparato fatto con un'ansa di succo di questo tessuto, mostrò una quantità veramente enorme, straordinaria di bacilli leprosi, in piena attività, a grossi mucchi e isolati dentro e fuori le cellule, vivamente colorati, un reperto batterioscopico cioè senza confronto più ricco di tutti quelli ottenuti dai tubercoli escissi precedentemente.

Con questo materiale infettante, diviso in segmenti in modo da comprendere la spessezza dei due tubercoli, ho fatto innesti nella camera anteriore di 7 conigli, e i risultati per ora sono i seguenti :

1° *Coniglio* innestato solo all'occhio sinistro, (osservazione del 19 settembre). Oltre l'ingrossamento del pezzo, e l'infiltrazione corneale, vi sono alterazioni notevolissime dell'iride, la quale è di colorito rosso-fosco, tumida e divisa da tanti solchi quasi equidistanti fra loro, come raggi che partono dal foro pupillare, e limitano dei settori rilevati sui quali si vedono piccoli nodetti puntiformi giallastri.

2° *Coniglio* innestato solo all'occhio sinistro, (osservazione del 19 settembre). Il frammento aumentato di volume è nel segmento superiore della camera anteriore.

Vi è una notevole deformità del foro pupillare, che è tutto increspato, e vi è tale atresia che pare quasi completamente occluso. La cornea, che è quasi tutta trasparente, tranne in alto in una piccola zona verso il limbus, corrispondente al sito dell'innesto, presenta poi in avanti e quasi al centro del bulbo una chiazolina allungata trasversalmente, torbida, che tende ad estendersi.

3° *Coniglio* innestato in ambedue gli occhi, (osservazione del 19 settembre). O. D. Nodulo ingrossato più del doppio del volume primitivo. Infiltrazione della cornea nel segmento superiore esterno. con ulcerazione circoscritta e procidenza dell'iride. Essudato grigiastro nella camera anteriore, circostante il nodulo.

O. S. Il pezzo di tessuto è ingrandito e fortemente vascolarizzato. L'iride è rosso-fosca, e infiltrata a settori, come è stato notato nel 1° coniglio.

Tutto il bulbo è ingrossato, aumentata la tensione oculare, e vi è tutto da sospettare che qualche cosa si svolga profondamente nella camera posteriore.

Il 26 settembre (118 giorni dopo l'innesto) si fa la prova della deviazione del complemento, che dà risultato negativo.

4° *Coniglio* inoculato in ambedue gli occhi. In questo coniglio le alterazioni consecutive all'innesto sono state molto importanti e bellissime.

O. S. La seconda fase di aumento del nodulo cominciata quasi un mese dopo il trapianto, accompagnato da vascolarizzazione elegante e diffusa è stata straordinaria, lussureggiante, e il pezzo ha raggiunto una grandezza di più di 5 volte superiore a quella che aveva primitivamente. e occupava press'a poco tutto il quadrante interno della camera anteriore, con propaggini irregolari che si prolungavano dalla massa centrale in fuori a coprire la pupilla. Iride di colore rosso-vivo e tumida, compartecipazione della cornea.

Il succedersi delle alterazioni è stato rapido e progressivo e quasi tumultuario per modo che verso la fine di settembre non si osservava che uno stafiloma totale della cornea.

C. D. L'incisione della cornea era stata fatta lateralmente in fuori, press'a poco all'estremità del diametro trasversale, e il pezzo d'innesto era stato spinto molto in alto nel quadrante superiore. Quando è cominciato l'aumento di volume e la vascolarizzazione, il frammento innestato ha acquistato da prima una forma quasi rotondeggiante come un pisello e poi lateralmente e in basso da una parte e dall'altra si sono sviluppate come due nuove gemme dal nodulo, sulle quali l'arborescenza vasale si disegnava anche più sottile e più fitta (vedi tavola fig. IV).

Verso la metà di luglio (1 mese e mezzo quasi dopo il trapianto) si vedeva sull'iride, nella metà inferiore molto in basso, una neoformazione poco rilevata, semilunare con la convessità parallela al margine dell'iride, alta 1½ mm. circa, di colore giallo-roseo, con finissimi vasellini alla superficie. Questa neoproduzione aumentò gradatamente in spessore fino a raggiungere quasi il doppio di altezza, mentre la sottilissima rete vasale si rendeva sempre più appariscente.

Ai 7 di agosto enucleo l'occhio, e lo fisso in alcool.

Esame istologico. — Nelle sezioni che interessano la massa centrale del nodulo, si ritrovano i residui non più riconoscibili del tessuto innestato, lacinie connettivali, masse amorphe e irregolari che si colorano intensamente, ma che hanno perduto ogni struttura anatomica. Questi resti del primitivo frammento di leproma sono circondati e inglobati da una infiltrazione parvicellulare molto fitta e confluyente, frammista a gran numero di cellule epitelioidi che viene dall'iride.

Nelle sezioni poi che attraversano le neoformazioni che si sono sviluppate lateralmente dal nodulo stesso, si vede una massa oblunga da una parte e dall'altra, divisa e frazionata in tanti minimi lobi, formati

da piccole cellule rotonde, fittamente stipate fra loro, tra i quali circolano spazi e lacune vasali. Queste masse paiono prodotte non alla superficie, ma nella spessezza dell'iride, e sono poi avviluppate specialmente indietro, dalla infiltrazione iridea, che è copiosa e abbondante.

L'iride è ingrossata, edematosa, infiltrata di linfociti, specie intorno ai numerosi vasi sanguigni fortemente dilatati. I corpi ciliari partecipano al processo flogistico, e sono anch'essi infiltrati di elementi rotondi.

Negli spazi tra l'uno e l'altro si nota un essudato fibrinoso con pochi leucociti; lo stesso essudato, ma in copia e estensione molto maggiore si vede nella camera anteriore nella zona circostante al nodulo.

Nell'iride stessa, ma verso la parte più bassa, là dove macroscopicamente corrisponde quella neoformazione curvilinea, si notava una infiltrazione circoscritta, fittissima parvicellulare, che nelle sezioni ha la forma quasi rotonda, circondata da vasi dilatati.

La cornea è anch'essa aumentata di spessore, edematosa, infiltrata, con numerosi vasi sanguigni neoformati, specialmente in alto, dove piglia contatto col nodulo. Sulla superficie posteriore si addossano numerosi leucociti.

L'epitelio anteriore è integro.

Con lo Ziehl-Neelsen si mettono in evidenza numerosissimi bacilli leprosi, isolati, sparpagliati, a fasci, e soprattutto nei caratteristici ammassi endocellulari, intensamente colorati, i quali si trovano a preferenza nell'iride e verso il limite posteriore del nodulo, e anche nel nodulo stesso, massimamente in avanti dove tocca la superficie posteriore della cornea (vedi tav. fig. VI). Gli stessi bacilli restano colorati in bleu col metodo Unna.

Nell'iride poi, in punti lontani dal nodulo, e specialmente in basso, dove cominciava a formarsi quella infiltrazione granulomatosa a distanza si vedono mucchi di bacilli leprosi sparpagliati quà e là in piccoli focolai, anche profondamente tra le cellule pigmentate (vedi Tav. fig. VII).

Non ho trovato bacilli leprosi tra le lamine corneali.

La prova di fissazione del complemento con antigene leproso, e con antigene sifilitico è stata in questo coniglio ripetuta due volte, ai 7 di agosto (dopo 68 giorni dall'innesto) prima di enucleare l'occhio destro, e ai 26 settembre (dopo 118 giorni), e fu costantemente negativa.

5° Coniglio innestato in ambo gli occhi.

L'esito del trapianto in questo animale è stato negativo, tanto a destra che a sinistra.

I due frammenti di leproma, che pur aveano le dimensioni degli altri, dopo aver presentato un certo aumento di volume con vascolarizzazione, entrati nella fase involutiva, sono stati gradatamente riassorbiti nello spazio di poco più di tre mesi, senza lasciare altra traccia che delle sinchie anteriori.

6° *Coniglio* innestato in ambo gli occhi.

Risultato clinicamente importantissimo. Oltre l'accrescimento dei noduli, si è determinato un aumento di volume dei due bulbi oculari e pare che vi sia esoftalmo. La cornea è fortemente vascolarizzata, e l'iride letteralmente seminata di piccoli noduli miliari, rotondeggianti di colore grigio-giallastro, e alcuni anche con una lieve tinta rosea. Le alterazioni sono quasi del tutto simiglianti nei due occhi.

Ai 26 settembre (118 giorni dopo l'innesto) enucleo l'occhio destro, e lo fisso in alcool.

Il risultato istologico e batterioscopico con le ulteriori ricerche sugli altri conigli, sarà riferito nel prossimo mio lavoro.

Nello stesso giorno ho fatto la reazione di fissazione del complemento ed è stata negativa.

7° *Coniglio*. — In questo coniglio maschio, molto robusto, avea voluto tentare degli innesti di materiale leproso nella cavità dello scroto, includendo ai 7 di maggio un frammento di nodulo nella vaginale di destra, e un altro di dimensioni molto minori a sinistra più direttamente in contatto col testicolo attraverso una breccia praticata nell'albuginea, e suturando tutto accuratamente con seta sterile.

A destra il frammento fu riassorbito completamente senza reazione notevole, a sinistra si produsse una necrosi circoscritta con ulcerazione, e quindi eliminazione del tessuto e cicatrice.

Nello stesso coniglio ai 31 di maggio feci l'innesto di un grosso segmento di leproma nella camera anteriore di destra. Il risultato è stato veramente straordinario.

Si è avuto in 4 mesi l'ingrossamento di tutto il bulbo, un vero macroftalmo, con aumento notevole di consistenza, come si può percepire da una massa neoplastica, e questo fa supporre che qualche cosa si sia prodotta nella camera posteriore.

Tutto l'occhio è di color grigio-bluastro, tranne nel segmento inferiore dove si vede una massa giallo-rosea, vascolarizzata, i cui limiti supe-

riori sono precisi e netti, mentre in basso si approfonda nella cavità del bulbo (vedi tavola, fig. V.).

Il coniglio è ancora in osservazione.

Ai 26 settembre (118 giorni dopo l'innesto) la prova di fissazione del complemento ha dato risultato del tutto negativo.

*
* *

Come si vede da quello che sono andato fin qui esponendo con la massima brevità possibile, e senza entrare nei particolari minuti delle lesioni oculari, che non costituiscono poi lo scopo principale delle mie ricerche, io sono ancora all'inizio del mio lavoro, e mi resta tutto un ricco materiale di studio, che potrebbe essere anche molto interessante. Tuttavia ciò che clinicamente ho ottenuto fin ora, e i reperti istologici e batterioscopici sono tali che meritano di essere pubblicati, con la riserva però che un giudizio definitivo sulla sorte del tessuto leproso umano inoculato nell'occhio del coniglio, e quello anche più delicato e importante sulla trasmissibilità della lepra al coniglio solo allora potrà formularsi, quando si saranno largamente moltiplicate le ricerche e gli animali saranno tenuti per lunghissimo tempo in osservazione, attendendo l'esito finale degli innesti praticati.

Io ho trapiantato frammenti di lepromi nella camera anteriore di 14 conigli, e in tutti e due gli occhi nella maggior parte di essi, dimodochè sono complessivamente 24 gli innesti che ho eseguiti. In due soli nello spazio di 3-4 mesi (4° della 2ª serie e 5° della 4ª serie) i noduli sono stati gradatamente assorbiti fino a scomparire quasi del tutto. Questo risultato negativo può avere, anche di fronte agli altri, la sua relativa importanza, se si consideri che i trapianti in questi due conigli furono fatti contemporaneamente e con lo stesso materiale infettante usato in quelli che diedero esito almeno apparentemente favorevole, e che il mancato attecchimento, cosa che mi pare di molto interesse, si è verificato nello stesso animale tanto in un occhio che nell'altro.

Esaminiamo ora che cosa avviene dopo fatto l'innesto.

I primi sintomi sono puramente infiammatori, reattivi, per la ferita corneale e per il corpo estraneo introdotto nella camera anteriore, e sono quelli descritti da Stanziale.

Il frammento di tessuto trapiantato per l'umore acqueo che lo infiltra, e l'essudato che lo circonda, pare che ingrossi in primo tempo.

A poco a poco però la reazione flogistica va dissipandosi, e il pezzetto di nodulo si riduce gradatamente di volume, diventa giallo-pallido poichè comincia il lavoro interno di disorganizzazione del tessuto.

Ma già nel frattempo si sono stabilite le adherenze con l'iride, e l'irite comincia a manifestarsi.

Ecco che apparisce e si rende visibile tutto un lavoro di vascularizzazione del frammento, il quale s'ingrossa di nuovo. Questo novello aumento di volume, che progredisce, e che pure impressiona chi l'osserva per la prima volta, poichè crede di avere già una prova manifesta dell'avvenuto attecchimento del germe, è in molta parte, almeno in primo tempo, dovuto appunto, secondo il mio parere, alle connessioni intime che si sono stabilite tra il frammento e l'iride, dai cui vasi dilatati viene nuovamente nutrito, mentre un reticolo di capillari sanguigni neoformati lo irrorra in tutte le sue parti.

E che sia così lo dimostra il fatto, che in quei due conigli, nei quali l'esito dell'innesto è stato negativo, si manifestò (specialmente nel 4° della 2° serie) lo stesso ingrossamento con formazione anche di bottoni laterali, prima che avvenisse poi l'involuzione graduale e il riassorbimento definitivo. È perciò che se si vogliono ottenere dei risultati almeno clinicamente positivi dagli innesti intraoculari, i frammenti devono avere dimensioni non molto piccole, in maniera che si ristabilisca per il tramite dell'iride una circolazione nell'interno del tessuto trapiantato, prima che esso cada totalmente in necrosi, e venga disgregato, ed è così che si spiega il risultato poco favorevole avuto da Stanziale nel primo dei suoi esperimenti.

La prova poi istologica, che mi pare confermi l'esattezza di

questa mia interpretazione, mi vien fornita dai preparati che ho avuto dalle sezioni dell'occhio sinistro del 3° coniglio (2 serie di esperimenti), enucleato proprio nel periodo di accrescimento e di vascolarizzazione, nel quale una porzione di tessuto cutaneo col reticolo elastico, dopo 36 giorni dall'innesto, non solo era perfettamente riconoscibile, ma si poteva dire ancora ben conservato.

Date queste condizioni, direi quasi, artificiali, temporanee di conservazione del tessuto trapiantato, la vitalità dei bacilli leprosi è ordinariamente assicurata, e così pare difatti che risulti dai miei preparati, dove si osservano blocchi enormi di bacilli, come si possono vedere nei noduli giovani e in piena attività bacillare.

Pur tuttavia in questo periodo, per ragioni forse dipendenti dal coniglio stesso, l'accrescimento dell'innesto può arrestarsi dopo pochi giorni, e iniziarsi invece una graduale involuzione di esso fino alla scomparsa completa. Nella gran maggioranza però dei miei conigli l'ingrossamento del nodulo si è andato sempre più accentuando, e qui è che si può veramente parlare di neoformazione nel senso vero della parola, poichè, passato un certo tempo, di tutto il tessuto cutaneo che costituiva la trama del frammento di leproma innestato non resta altra traccia, che qualche isola necrotica, seminata di detriti nucleari, e tutta la massa del nodulo che occupa l'interno dell'occhio, e sta per invadere la cornea non è che una infiltrazione parvicellulare fittissima, attraversata da vasi, mista a un numero grandissimo di cellule epitelioidi, in mezzo alla quale si riscontrano ammassi bacillari.

In tutti i miei conigli in un tempo relativamente breve dallo innesto, nella zona corrispondente al contatto del nodulo in accrescimento, e quindi lontana dalla ferita corneale che si era già sollecitamente riparata, si è manifestata cheratite. Questa invasione corneale, che nei tre occhi da me sezionati, non doveva la sua origine diretta al trasporto e alla disseminazione di bacilli leprosi, poichè io non ne ho trovato neppur uno tra le lamine corneali, può avere come esito, dopo alquanto tempo, l'ul-

cerazione e la perforazione, e allora il granuloma si fa strada, e viene allo esterno.

Tutte queste alterazioni fin qui descritte però hanno per me un'importanza molto relativa, ed io non vi vedo ancora niente di specifico, per quanto non si può mettere in dubbio la infiltrazione granulomatosa, e la presenza dei bacilli in ammassi nella infiltrazione medesima.

Degne invece di ogni considerazione e di studio sono le alterazioni, che si sviluppano in maniera che pare spontanea nella cornea in sito distante dal nodulo, come p. es. la chiazza di intorbidamento circoscritto notato nel 2° coniglio della 4^a serie, l'infiltrazione granulomatosa a semiluna prodottasi all'iride (4° coniglio, 4^a serie) nel segmento opposto a quello del trapianto, i noduli miliari, rotondeggianti, giallo-rosei, disseminati in gran numero su tutta l'iride (6° coniglio, 4^a serie) e soprattutto quell'ingrossamento di tutto il bulbo con aumento notevole di consistenza, di tensione, che lascia supporre alterazioni più profonde di quelle che si vedono nelle membrane esterne dell'occhio, come ha mostrato il 2° coniglio, il 3° e massimamente il 7° della 4° serie.

Che cosa si sia prodotto in questi animali io ancora non so, ma posso dire per ora, per le ricerche che ho fatto, che in uno dei conigli (4°, 4^a serie) ho riscontrato mucchi di bacilli leprosi depositati a distanza verso il margine inferiore dell'iride, in un punto diametralmente opposto a quello del nodulo trapiantato, e che intorno ad essi si era sviluppata un'infiltrazione granulomatosa, che seguiva la curva dell'iride, e che clinicamente appariva come un rilievo semilunare vascolarizzato.

D'altra parte mi sembra pure interessante il fatto, che le alterazioni più spiccate e veramente importanti io l'ho ottenuto a preferenza nell'ultima serie dei miei esperimenti, quando cioè ho innestato frammenti del pezzo esciso dalla guancia, dove erano due tubercoli giovani floridi, e che mi avevano dato un preparato enormemente ricco di bacilli.

È bene notare intanto che i migliori risultati si hanno a pre-

ferenza, quando non si verifica l'ulcera e la perforazione della cornea, la quale interrompe e guasta il lavoro interno di organizzazione, apre uno sbocco all'esterno, attraverso il quale fa ernia e si prolassa l'iride, e il tessuto neoformato estubera al di fuori. Nei conigli invece in cui l'integrità della cornea non è stata lesa, le alterazioni interne del bulbo sono state senza confronti più importanti, e forse anche più gravi.

Istologicamente la neoformazione che si sviluppa intorno ai mucchi di bacilli sfuggiti alla batteriolisi, sia nel sito occupato prima dal nodulo trapiantato, come nei piccoli focolai a distanza, non è un granuloma tipico. Sono ammassi di elementi cellulari piccoli, rotondi, a nucleo intensamente colorabile, misti a numerosissime cellule a tipo epitelioidi, attraversati da vasi di neoformazione. Nei miei preparati con le colorazioni opportune non ho visto cellule plasmatiche, nè alcun elemento che ricordi l'aspetto di una cellula gigante. Devo dire però che le tre enucleazioni che ho fatto, sono state certamente premature, la prima perchè si era determinata dopo 3 mesi la perforazione della cornea, e la fuoriuscita del tessuto all'esterno, nella seconda per studiare le alterazioni nel periodo di accrescimento del nodulo e la sorte dei bacilli, e nella terza per rendermi conto di quelle lesioni a distanza, che si erano manifestate nell'iride. A questo periodo ancora iniziale delle alterazioni, i fatti di reazione locale sono tumultuarii: occorre io credo che passi del tempo, che il germe resista, si adatti al nuovo ambiente, si fissi e colonizzi nei vari punti, e forse potremo trovar focolai granulomatosi, che istologicamente riproducano con maggiore esattezza quelli che si osservano nel tessuto umano.

In quanto alla sieroreazione Stanziale ha avuto risultato positivo in tutti quei conigli nei quali il trapianto gli ha dato esito favorevole. Egli parla di Wassermann, e quindi di fissazione di complemento con antigene sifilitico.

Le mie prove invece, in tutti i conigli, con antigene leproso, e con quello luetico, controllate con la tecnica più rigorosa, mi

hanno dato sempre emolisi completa, pur avendo avuto lesioni oculari forse molto più importanti, almeno clinicamente.

D'altra parte mi meraviglia pure questa costanza di risultato positivo nella sieroreazione con antigene sifilitico in conigli innestati di lepra.

Che il siero di malato di lepra possa fissare il complemento con antigene luetico e dare arresto dell'emolisi, è un fatto già conosciuto, ma non è sempre costante però. E io devo dire, che in tutti gli ammalati di lepra ricevuti in Clinica ho sempre fatto la prova della deviazione del complemento con antigene sifilitico, e ho avuto risultato qualche volta favorevole, ma qualche volta anche negativo.

Il siero difatti dell'inferma che è servita alle mie esperienze, mi ha dato emolisi totale con antigene sifilitico, e arresto completo con antigene leproso, e questo costantemente in tutte e tre volte che ho ripetuto la prova.

E non mi pare poi che sia giusto in questo caso dire, che la reazione di fissazione ha un valore molto relativo, sia perchè qui si tratta di conigli innestati, e non di una malattia dubbia, di cui la sieroreazione dovrebbe rischiarare la natura; e poi perchè dei risultati negativi può pure non tenersi alcun conto, ma l'esito costantemente positivo in conigli, che prima dell'innesto l'avevano dato negativo, è una prova che se fosse confermata da ulteriori esperienze, avrebbe un valore indiscutibile e tale da dare la conferma della possibilità della trasmissione della lepra al coniglio.

RIASSUNTO

Dai risultati clinici che ho fin ora ottenuti, e da queste mie prime ricerche istologiche, batterioscopiche e sierodagnostiche mi pare di poter trarre per ora le seguenti conclusioni.

Col trapianto di grossi frammenti di lepromi molto ricchi di bacilli nella camera anteriore dei conigli si possono determinare alterazioni locali importanti, mentre in qualche caso (2 su 24 nei

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE DELLA TAVOLA

FIG. I. — 1.^o *coniglio* (1.^a serie). — Fase d'ingrossamento e di vascolarizzazione del frammento innestato.

FIG. II. — 1.^o *coniglio* (2.^a serie) O. S. — Ectasia della cornea con aderenze dell'iride. Sul margine pupillare deformato si nota una corona di punti gialletti, che ne disegnano il contorno. Nodicini miliari disseminati sull'iride.

FIG. III. — Lo stesso *coniglio*, O. D. — Ingrossamento del pezzo innestato. Stafiloma corneale.

FIG. IV. — 4.^o *coniglio* (4.^a serie). — In alto il nodulo trapiantato, rotondeggiante, da cui promanano lateralmente due neoformazioni granulomatose molto vascolarizzate. Essudato biancastro che nasconde il foro pupillare. In basso sull'iride neoformazione granulomatosa curvilinea a semiluna.

FIG. V. — 7.^o *coniglio* (4.^a serie). — Ingrossamento di tutto il bulbo. Alterazioni notevoli endoculari. In basso si vede a trasparenza il nodulo di colore giallo-roseo.

FIG. VI. — Ammassi di bacilli leprosi tra le cellule d'infiltrazione. Colorazione Ziehl-Neelsen Zeiss, immersione omogenea, oc. 1.

FIG. VII. — Piccoli mucchi di bacilli leprosi nella spessezza dell'iride in sito lontano dal nodulo.

Fig. I.

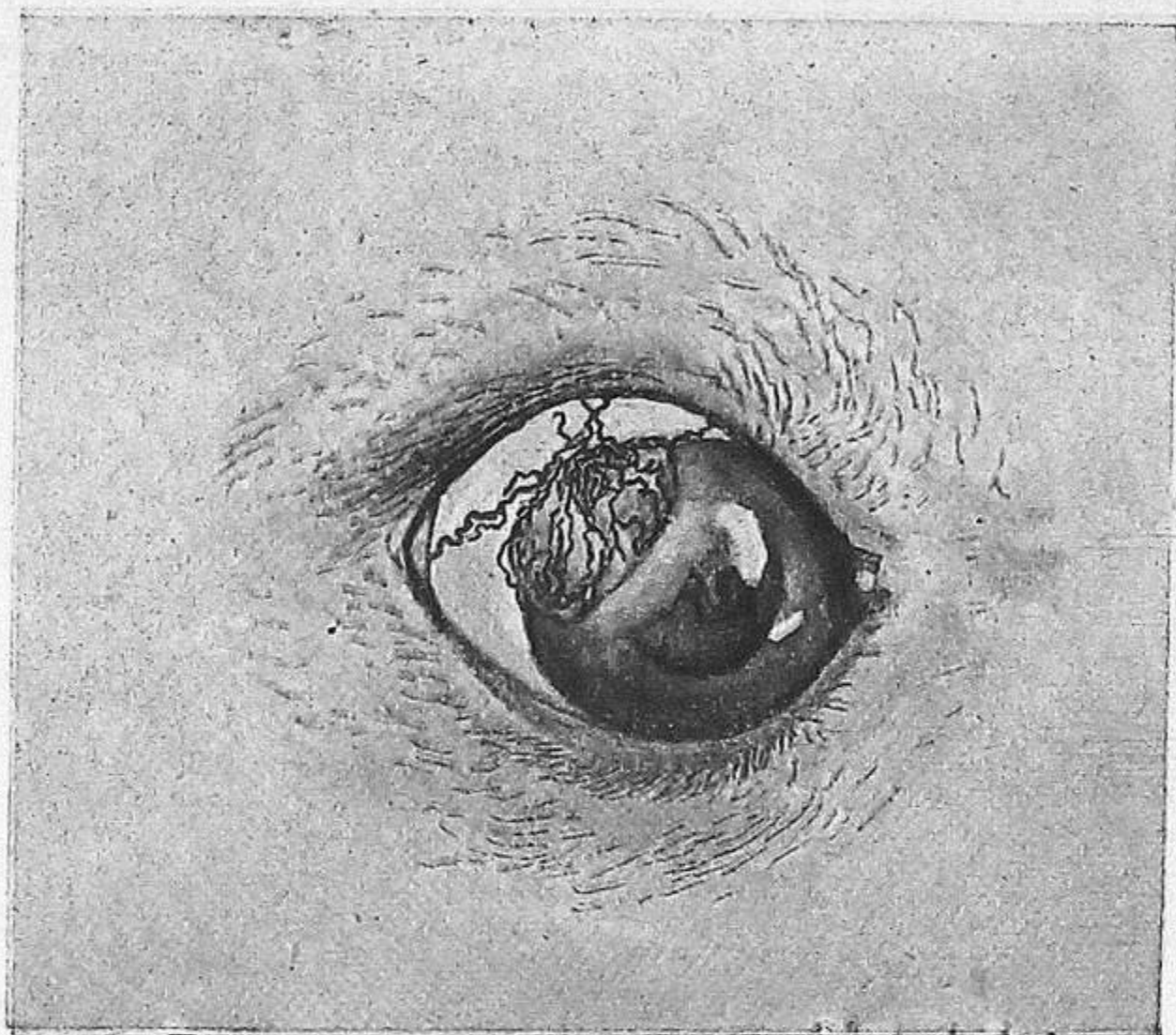


Fig. II.

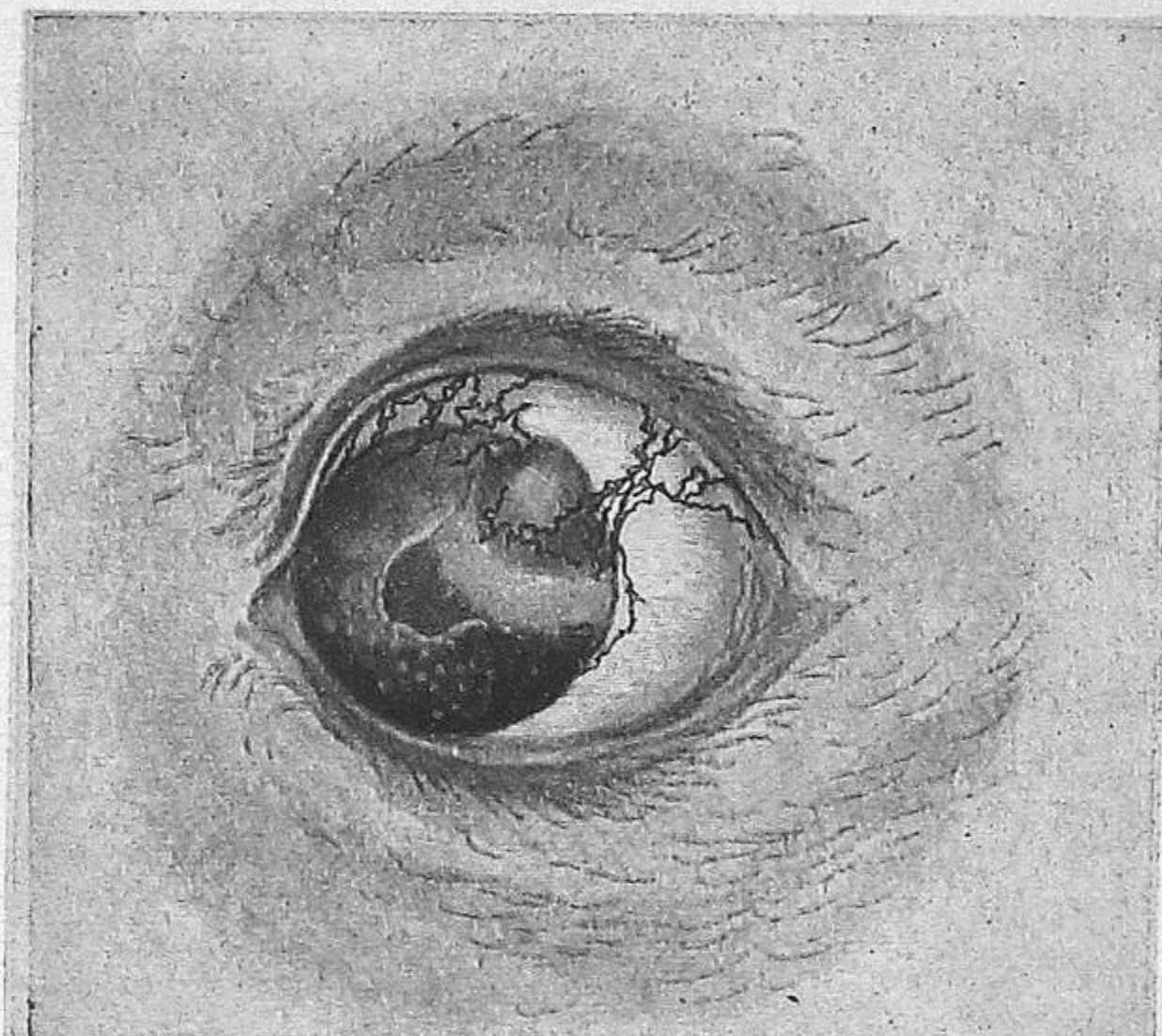


Fig. III.

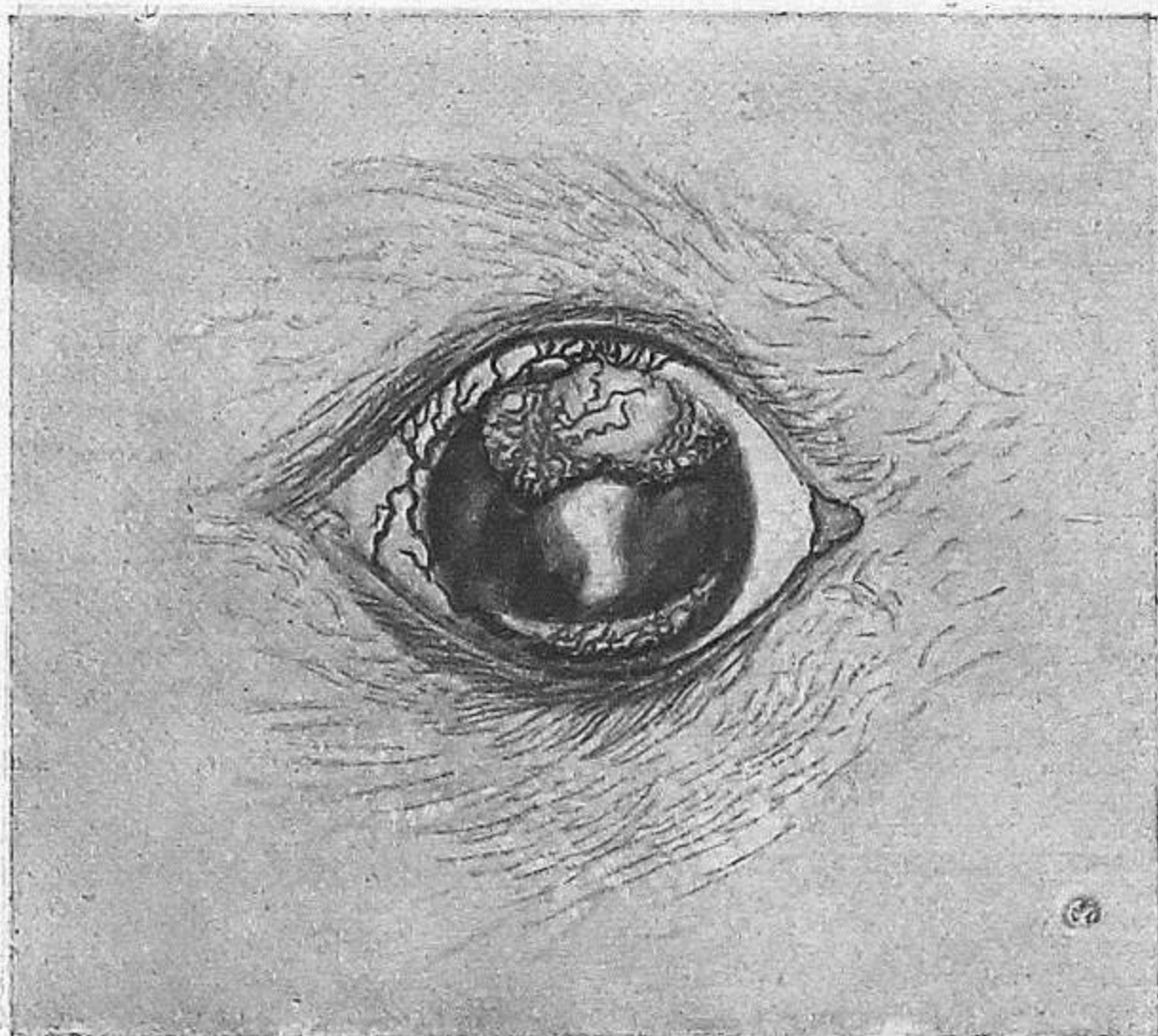


Fig. IV.

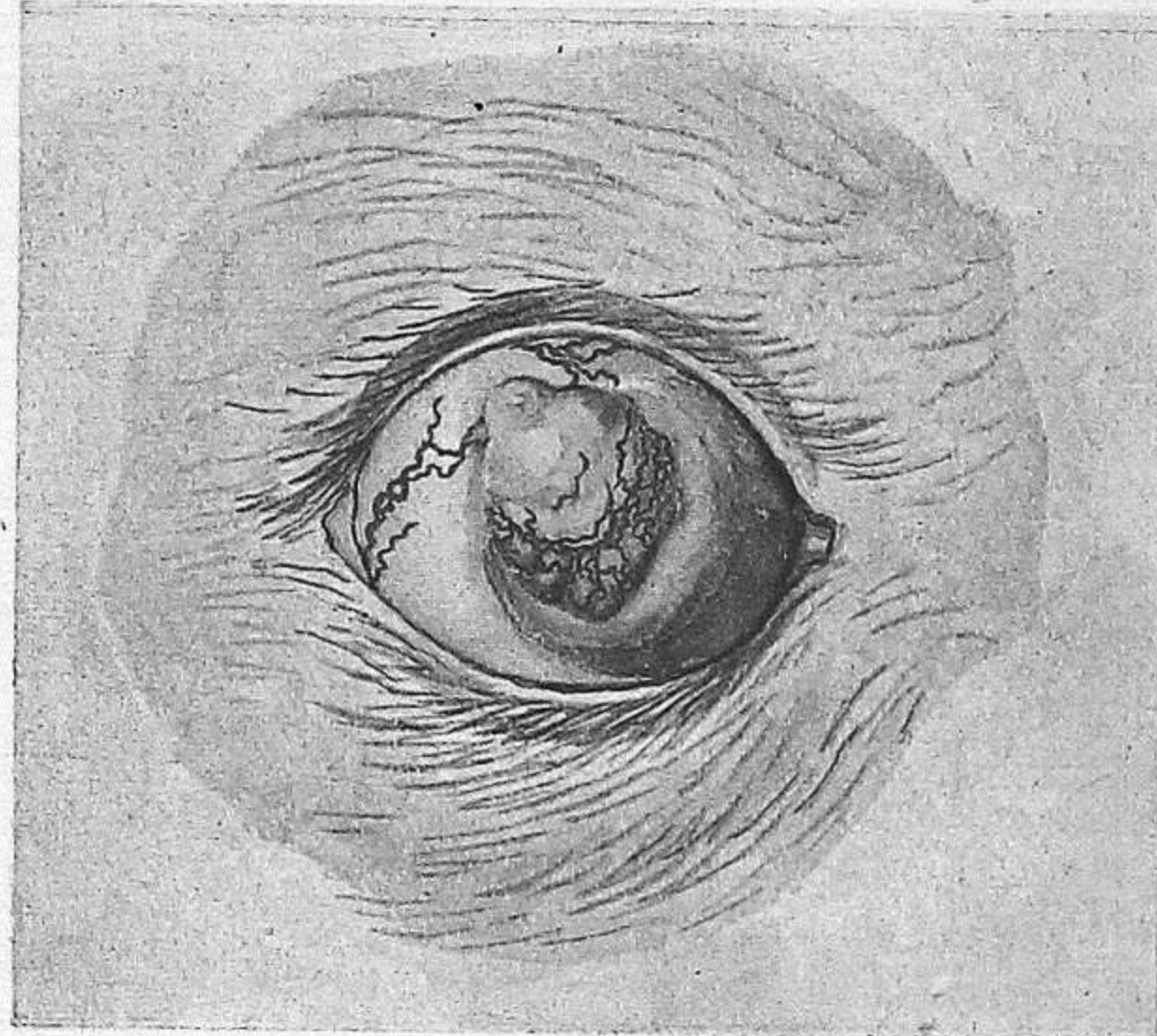


Fig. V.

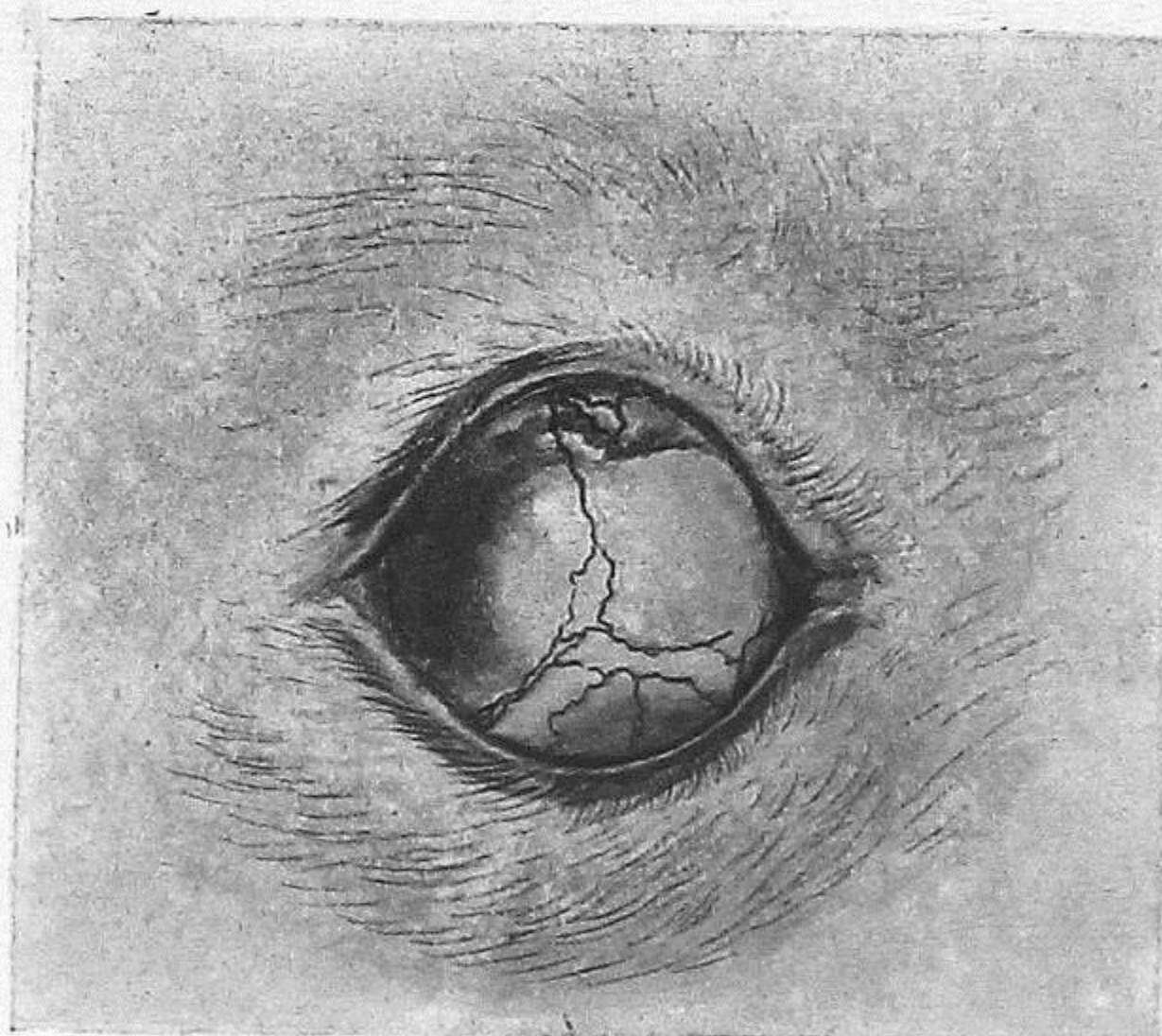


Fig. VI.

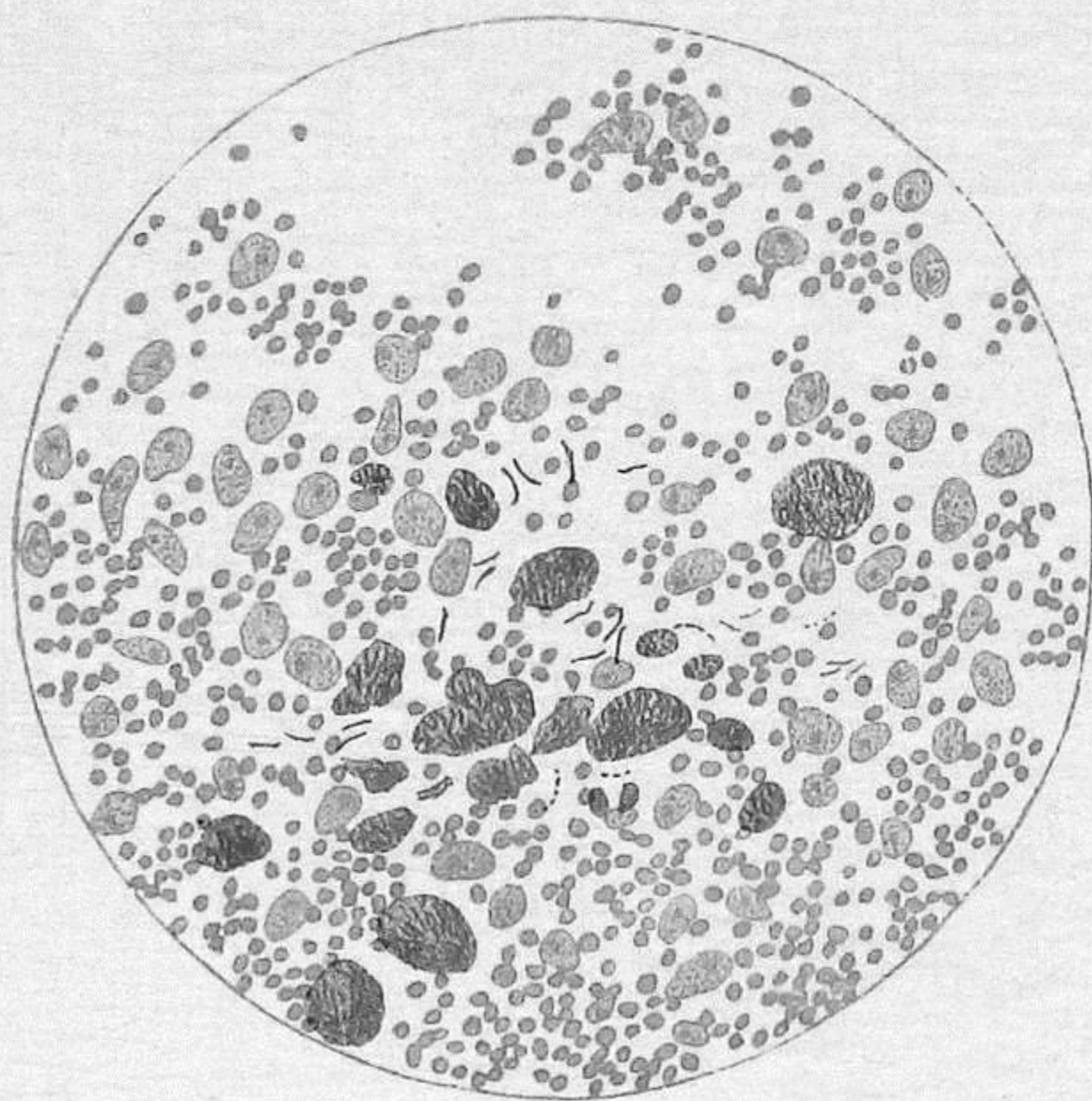


Fig. VII.

